

POWERED BY **Dialog****4-Carbamoyl-1- β -D-ribofuranosyl-imidazolium-5-oleate - obtd by reacting 4-carbamoyl-imidazolium-5-oleate with D-ribofuranose cpds****Patent Assignee: TOYO BREWING KK****Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 50121276	A	19750923				197604	B
JP 81047196	B	19811107				198149	

Priority Applications (Number Kind Date): JP 7426770 A (19740309)**Abstract:**

JP 50121276 A

Antibiotic 4-carbamoyl-1- β -D-ribofuranosyl-imidazolium-5-oleate or its acyl derivs. (I): (R1, R2, R3 = H, acyl) are prepd. by reaction of 4-carbamoyl-imidazolium-5-oleate (II) or its reactive derivs. with D-ribofuranose cpds. III (R1, R2, R3 = acyl; R4 = acyloxy) in the presence of Lewis acids followed by deacylation, if needed. In an example, 4 ml trimethylsilyl II, prepd. by reflux of 1.4 g II with 40 ml hexamethyldisilazane 6-8 hr. in the presence of traces of (NH₄)₂SO₄ as catalyst, in CH₂Cl₂ was added to 3.18 g III (R1 = R2 = R3 = Ac, R4 = AcO) and 4 ml SnCl₄ in CH₂Cl₂ and the mixt. stirred overnight at room temp. to give I (R1 = R2 = R3 = Ac) (Iv).

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1571968



後記号なし

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 50-121276

⑬公開日 昭50.(1975) 9.23

⑫特願昭 49-26770

⑫出願日 昭49.(1974) 3.9

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

7242 44

⑫日本分類

16 E362

⑫ Int.Cl²

C07H 17/02

特 許 願 (口)

昭和49年3月9日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称

ブレディニンの製造方法

2. 発明者

住所 静岡県田方郡大仁町三福854の1

氏名 林 清 男 (ほか3名)

3. 特許出願人

住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1

名称 東洋醸造株式会社

代表者 小川三男

4. 代理人

住所 郵便番号 171

東京都豊島区南池袋二丁目1番地5号(英ビル)

氏名 (6946) 弁理士 坂田 順一

電話 (984) 2023



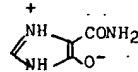
明 細 書

1. 発明の名称

ブレディニンの製造方法

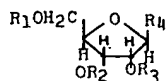
2. 特許請求の範囲

5. 一般式



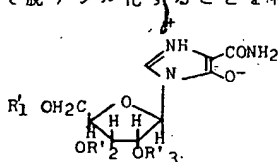
で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性誘導体に、一般式

10



(式中、R₁、R₂およびR₃はアシル基、R₄はアシルオキシ基を示す。)で表わされるD-リボフラノース化合物をルイス酸の存在下反応させ、必要に応じて脱アシル化することを特徴とする一般式

15



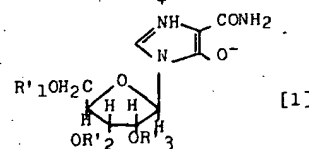
20

(式中、R₁、R₂およびR₃は水素原子またはアシル

基を示す。)で表わされる化合物の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

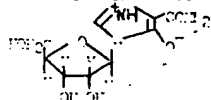
本発明は一般式〔I〕



(式中、R₁、R₂およびR₃は水素原子またはアシル基を示す。)で表わされる4-カルバモイル-β-D-リボフラノール-イミダゾリウム-5-オレイトまたはそのアシル誘導体の製造方法に関する。

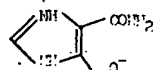
従来、オイベニシリウム (Eupenicillium) 属の微生物を用いて醗酵法により抗生物質ブレディニンを製造することは知られている(特開昭48-59894号)。本発明者らは抗生物質ブレディニンの製造について研究した結果、抗生物質ブレディニンは次式で表わされる4-カルバモイル-β-D-リボフラノール-イミダゾリウム-5-オレイト(以下単にブレディニンと称す。)

であることを新たに発見した。



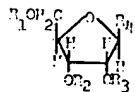
さらに研究の結果、プレディニンまたはこのアシル化誘導体が合成法により得られることを見出した。

本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものであつて、一般式〔II〕



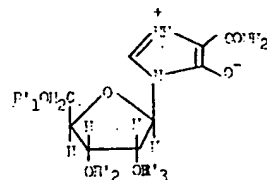
〔II〕

で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性誘導体に、一般式〔III〕



〔III〕

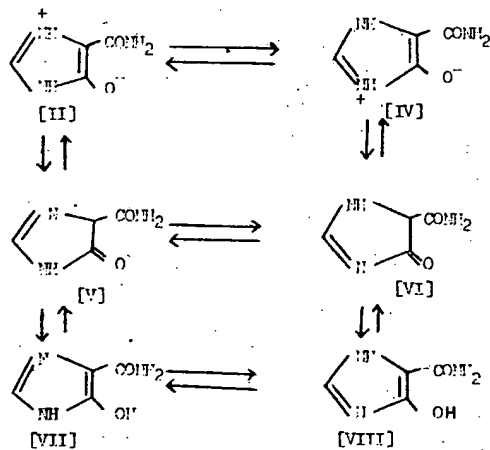
(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 はアシル基、 R_4 はアシルオキシ基を示す。)で表わされるD-リボフラノース化合物をルイス酸の存在下反応させ、必要に応じて脱アシル化することを特徴とする一般式〔I〕



(I)

(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記定義の通りである。)で表わされる化合物の製造方法である。

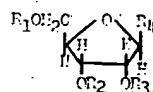
本発明に使用される一般式〔II〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトは、例えば、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 74 350 (1952)、同74 2892 (1952)の記載に従つてアミノマロアミドとオルトギ酸エチルあるいはエチルギ酸イミノとを反応せしめて得られるものであつて、本化合物は4(5)-ヒドロキシー-5(4)-イミダゾールカルボキサミドと同一化合物であると認められるものである。即ち4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトは次に示す如くの種々の互変異性体が考えられるものであつて、その構造は定かではなく、よつて本発明においては一般式〔II〕で表わされる構造をもつて表わす。



また一般式〔II〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトの反応性誘導体としては、下記する一般式〔III〕で表わされるD-リボフラノース化合物との反応性を良好にせしめ得る誘導体であればよく、例えば4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトにシリル化剤例えばヘキサメチレンジシラザン、N、O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、N、O-ビス(トリメチルシリル)トリフロロアセトアミド、N-トリメチルシリルエチルアミンまたはN-トリ

リメチルシリルアミドなどを無水条件下で反応せしめて得られたものであつてもよく、またその反応においては、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの溶媒を使用してもよく、またシリル化剤が液状の場合にはこれを媒体としてもよい。また硫酸アンモニウムなどの触媒を添加して反応せしめてもよく、さらに加熱還流して反応することがよい。また使用するシリル化剤としては一般式〔II〕で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトに対し3モル倍以上使用することが好ましい。このようにして得られるシリル化された4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトは一般に3~4分子のシリル基が置換された誘導体である。

また本発明に使用される一般式〔III〕



〔III〕

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記定義の通りである。)で表わされるD-リボフラノース化合物におけるその R_1 、 R_2 および R_3 におけるアシル基と

しては、脱アシル化において容易に脱離し得る基
 ならばよく、好ましくはアセチル基、ベンゾイル
 基などが挙げられ、 R_4 におけるアシルオキシ基と
 しては好ましくはアセトキシ基が挙げられ、例え
 ばD-リボースを無水酢酸中酢酸ナトリウムの存
 在下煮沸し急冷することによつて得られるテトラ
 ーO-アセチル- β -D-リボフラノースまたは
 無水ビリジンおよび無水酢酸中グアノシンを加熱
 還流せしめて得られたアセチル体を氷酢酸に溶解
 し、これに無水酢酸および濃硫酸を加え、攪拌す
 ることにより得られるテトラ- α -アセチル- β -
 D-リボフラノースが挙げられる。

次に本発明において使用するルイス酸としては
 、例えば塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化第二チタ
 ン、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、ヨウ素
 、ブロムなどが挙げられ、さらにルイス酸として
 p-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、オキ
 シ塩化リン、濃硫酸、ジ(p-ニトロフェニル)
 リン酸などをも使用してもよい。上記ルイス酸の
 使用量としては触媒量程度以上使用すればよく、

このようにして得られるアシル体の反応生成物
 は、次に単離、精製するのであるが、この方法と
 しては通常の公知の手段を使用すればよい。例え
 ば、反応生成物を含有する溶液を濃縮し、得られ
 る残渣に反応生成物を溶解せしめ得る溶媒を加え
 て抽出し、その抽出液を回収し、得られる抽出液
 を濃縮して粗製の反応生成物を得、さらにこれを
 より精製するには、例えばクロマトグラフィーな
 どによつてその単一スポットを与える活性分画を
 集め、これを濃縮すればよい。

さらにこの反応生成物は必要に応じて脱アシル
 化することができる。この場合、アシル体の反応
 生成物は上記した如くの精製されたものでなくて
 もよく、粗製のまま使用してもよい。その脱アシル
 化法としては公知の方法を使用すればよく、例
 えばアシル体の反応生成物をアンモニアガスを飽
 和させたアルコール溶液に加え室温または加温し
 てもよく、またアンモニアガス飽和アルコール溶
 液の代りにアルカリ金属アルコキシのアルコール溶
 液の代りにアルカリ金属水酸化物の水溶液を使用
 してもよい。さらにこれは再結晶などの精製を施

例えば一般[II]で表わされるダーカルバモイル-
 イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性
 誘導体もしくは一般式[III]で表わされるD-リボ
 フラノース化合物に対し0.01〜5倍モル程度使
 用すればよい。

また一般式[II]で表わされるダーカルバモイル-
 イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応
 性誘導体と一般式[III]で表わされるD-リボフラ
 ノース化合物とを反応せしめる場合の^{両者の}使用量とし
 ては等モル程度使用するのが好ましい。

次に上記化合物を反応せしめるに当り、まずこ
 れらの化合物を溶媒中または溶媒を使用すること
 なく反応せしめる。溶媒を使用する際は、例えば
 ベンゼン、トルエン、キシレン、ニトロメタンま
 たはジクロロエタンなどの溶媒に上記両化合物お
 よび上記したルイス酸を添加して加熱すればよい
 。また溶媒を使用しない際は、これらを混合し、
 加熱溶解せしめればよく、また加熱温度としては
 使用するD-リボフラノース化合物の溶融温度以
 上例えば90〜160℃程度で行なえばよい。

すことにより白色針状品のブレディニンを得る。

このようにして得られる一般式[1]で表わされ
 るブレディニンまたはそのアシル誘導体は免疫抑
 制作用などを有し、医薬品として有用なものであ
 る。

次に実施例を挙げて本発明を詳記するが、本発
 明はこれによつて限定されるものではない。

実施例1

1, 2, 3, 5-テトラ- α -アセチル- β -
 D-リボフラノース3.189(10ミリモル)を
 乾燥ジクロロエタン100mlに溶解し、無水塩化
 第二スズ4ml(3.4ミリモル)を攪拌下加え、こ
 れにダーカルバモイル-イミダゾリウム-5-オ
 レイトのトリメチルシリル体のジクロロエタン溶
 液100mlを加え、攪拌しながら室温にて一晩放
 置する。得られた反応液に水を加え、これをセラ
 イト敷いたフナーで伊過し、伊液を水洗し、
 無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥せしめ、その後
 これを減圧乾固して得られる残渣を無エタノール
 に溶解し、冷却して2', 3', 5-トリ- α -アセ

3字加入

/字訂正

チルブレディニンを得た。融点 $201 \sim 203^\circ\text{C}$
 $[\alpha]_D^{22} - 34.3$ ($c = 0.775$, DMSO)。元
 素分析値、実験値 C : 46.50%、H : 4.89%
 、N : 10.94%、計算値 C : 46.76%、H :
 4.97%、N : 10.90% 分子式 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$ 、
 分子量 385、KBr 法による赤外部吸収スペクトル
 : 第1図に示す通りであつて、3450、332
 0、3170、3080、2950、1745、
 1665、1630、1590、1550、15
 20、1430、1375、1350、1325
 、1235、1215、1195、1140、1
 100、1060 cm^{-1} の各波数に吸収帯を有する
 。

上記方法における4-カルバモイル-イミダゾ
 リウム-5-オレイトのシリル体は下記の如くし
 て得られたものを使用した。

※4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレ
 イト 1.4g (1/10ミリモル) をヘキサメチルジシ
 ラゼン 4.0g (1/30ミリモル) に懸濁せしめ、
 これに触媒量の硫酸アンモニウムを加えて無水条

、N : 16.21% 分子式 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_8$ 、分子量 2
 59。

実施例 2

4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレ
 イト 1.27g (1/10ミリモル) と、2, 3, 5-
 テトラ-0-アセチル-D-リボフラノース 3
 /8g を $140 \sim 160^\circ\text{C}$ で加熱溶解せしめ、こ
 れに無水塩化第二スズ 1 滴を加え (ほとんど瞬間
 に酢酸蒸気を生ずる)、これを水流アスピレーター
 で減圧留去する。この条件下で 20 分間反応を続
 け、その後、残渣をクロロホルムで抽出し、その
 抽出液を水洗し、これに無水硫酸ナトリウムを加
 えて乾燥する。次いでこれを濃縮乾固した残渣を
 少量のクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラム
 クロマトにチャージし、このカラムをクロロホル
 ム : メタノール : 酢酸 (20 : 1 : 1) で洗出し
 、薄層クロマトで Rf 0.6 (クロロホルム : メタ
 ノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) の部分を集める。
 これを濃縮乾固し、エタノールから再結晶して、
 2, 3, 5-トリ-0-アセチルブレディニンを

得た。融点 200°C 以上で褐色分解。
 本品の KBr 法による赤外部吸収スペクトルは第
 2 図に示す通りであつて 3430、3320、3
 /20、2940、2910、1685、161
 5、1540、1435、1375、1295、
 1200、1100、1080、1060 cm^{-1} の
 各波数に吸収帯を有する。

$[\alpha]_D^{22} - 34.0$ ($c = 0.8$, H_2O)。元素分析値
 実験値 C : 41.52%、H : 5.01%、N : 1
 6.46%、計算値 C : 41.70%、H : 5.06%

得た。

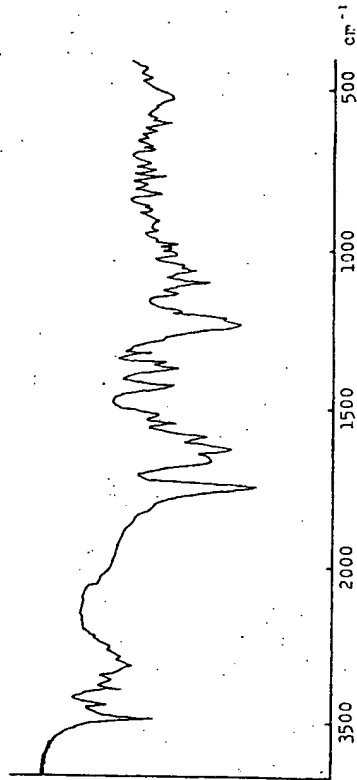
4. 図面の簡単な説明

第1図は 2, 3, 5-トリ-0-アセチルブレ
 ディニンの赤外部吸収スペクトルであり、第2図
 はブレディニンの赤外部吸収スペクトルである。

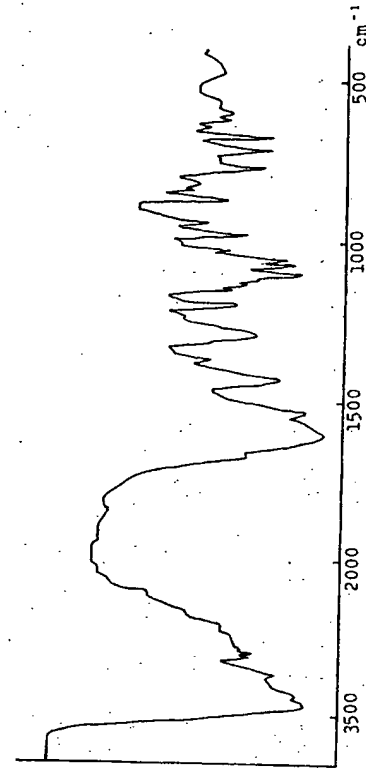
特許出願人

東洋醸造株式会社
 代理人 弁理士 坂田 隆一

第1図



第2図



5. 添付書類の目録

- (1) 明細書 / 通
- (2) 図面 / 通
- (3) 委任状 / 通
- (4) 願書副本 / 通

6. 前記以外の発明者

住所 静岡県田方郡大仁町三福3 / 4
 氏名 水野 公雄
 住所 静岡県田方郡大仁町田京 / 5の1
 氏名 平野 孝夫
 住所 静岡県田方郡大仁町三福4
 氏名 八十 昌夫